

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-85781- -5	FECHA: 2015-05-16 23:11:09
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 14
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 14-85781- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 5240
 Folios: 14

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/057839				
Fecha de Presentación Internacional	28/09/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	14-085781-00000-0000	22/Abril/2014
Reivindicaciones:	14-085781-00000-0000	22/Abril/2014
Dibujos:	14-085781-00000-0000	22/Abril/2014
Secuencias:	14-085781-00000-0000	22/Abril/2014
Prioridad:	US 61/541,921	30/Septiembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que

cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En la presente solicitud se estudiarán las 47 reivindicaciones del radicado 14-085781-00000-0000, ya que el solicitante canceló las tasas de presentación y de reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “Péptidos Terapéuticos”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar nuevos agentes que reconozcan y se unan específicamente a blancos MICA y Angiopoyetina-2 en la terapia inmunológica contra el cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones y métodos relacionados a anticuerpos con potencial terapéutico.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 28 y 33 a 47 no es patentable de acuerdo con el literal (d) del Art citado.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 a 7 y 11 a 16 no son claras debido a que reclaman un péptido que se une inmunoespecíficamente, pero dicho péptido no se define por su estructura la cual corresponde a su secuencia de aminoácidos, dicha secuencia debe ser referenciada en cada reivindicación por su SEQ ID NO: y se debe adjuntar en un formato aparte anexo de acuerdo con el estándar 25 de PCT. En caso de que dicho péptido corresponda a un anticuerpo, es importante mencionar que un anticuerpo debe caracterizarse a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la **cadena ligera y cadena pesada**, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los **6 CDR's** que conforman **ambas cadenas**.
- 2- Las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 29 no están sustentadas en la descripción debido a que hacen referencia a sustituciones de 5 o menos aminoácidos conservados en unas secuencias específicas en las regiones de complementariedad (CDRs) pero no se definen los aminoácidos específicos en dichas sustituciones o las posiciones en las secuencias donde ocurren dichos eventos. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.
- 3- Las reivindicaciones 1 a 7, 11 a 19, 21, 23, y 29 no son claras ya que hacen referencia a la descripción, según la expresión “mostrado en la Tabla 1”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción o a los dibujos, ya que cada reivindicación debe ser clara por sí misma y no debe contener elementos referentes a la descripción.
- 4- Las reivindicaciones 7, 17, 19, 21, 23 y 29 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que hacen referencia a las regiones marco (FRs) de una secuencia, pero se definen dichas regiones marco empleando porcentajes de identidad, ya que en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifiquen el regiones con un 80% de identidad en sus FR's frente a las secuencias descritas, de manera que se demuestre que la existencia de una molécula que tenga una estructura con dichas características.

Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en estas reivindicaciones por su secuencia completa, la cual además adjuntar en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO bajo el estándar 25 de PCT, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda al solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere

- 5- Las reivindicaciones 9 y 26 no son concisas ya que hacen referencia a una composición que contiene un agente terapéutico contra el cáncer, pero no se especifica a qué tipo de compuesto o molécula se hace referencia. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.
- 6- Las reivindicación 25 no es clara ya que emplea la expresión: “*el péptido se une inmuno-específicamente*” , que constituye un resultado a alcanzar y no define la composición o el método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud de patente no tiene unidad de invención ya que comprende 6 grupos de invenciones descritos a continuación:

Grupo inventivo 1: Reivindicaciones 1 a 10: Una composición que comprende un péptido que se une específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA), en el que el péptido contiene: una cadena V_H con la SEQ ID NO: 149 y una cadena V_L con la SEQ ID: 151 o una cadena V_H con la SEQ ID NO: 168 y una cadena V_L con la SEQ ID: 170 o una cadena V_H con la SEQ ID NO: 204 y una cadena V_L con la SEQ ID: 206 o una cadena V_H con la SEQ ID NO: 222 y una cadena V_L con la SEQ ID: 224.

Grupo inventivo 2: Reivindicaciones 1 a 10: Una composición que comprende un péptido que se une específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA), en el que el péptido contiene una cadena V_H con la SEQ ID NO: 2 y una cadena V_L con la SEQ ID: 11

Grupo inventivo 3: Reivindicaciones 1 a 10: Una composición que comprende un péptido que se une específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA), en el que el péptido contiene una cadena V_H con la SEQ ID NO: 195 y una cadena V_L con la SEQ ID: 202.

Grupo Inventivo 4: Reivindicaciones 11 a 27 y 29: Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la angiopoyetina, en el que el péptido contiene una cadena V_H con la SEQ ID NO: 20 y una cadena V_L con la SEQ ID: 29, una cadena V_H con la SEQ ID NO: 38 y una cadena V_L con la SEQ ID: 47 o una cadena V_H con la SEQ ID NO: 56 y una cadena V_L con la SEQ ID: 65.

Grupo Inventivo 5: Reivindicaciones 11 a 27 y 29: Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la angiopoyetina, en el que el péptido contiene una cadena V_H con la SEQ ID NO: 74 y una cadena V_L con la SEQ ID: 83

Grupo Inventivo 6: Reivindicaciones 11 a 27 y 29: Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la angiopoyetina, en el que el péptido contiene una cadena VH con la SEQ ID NO: 222 y una cadena VL con la SEQ ID: 224

Las características de los grupos inventivos [1 a 6] definen materia sin ninguna relación técnica, debido a:

- A) De acuerdo a la descripción las secuencias reclamadas para los grupos inventivos 1 a 3 hacen referencia a un anticuerpo contra el antígeno MICA, en tanto que las secuencias reclamadas para los grupos inventivos 4 a 6 hacen referencia a un anticuerpo contra el antígeno Angiopoyetina-2 (Pág. 28 a 33 Tabla 1).
- B) Al realizar un alineamiento de las secuencias de las cadenas pesadas reclamadas, como se muestra en la Tabla 1, los porcentajes de identidad entre secuencias evidencian que no todas tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables. Los grupos de secuencias de cadena liviana que comparten una estructura común son las siguientes: SEQ ID NOs: 149, 168, 204 y 222 o las SEQ ID NO: 56, 38 y 20. Esto mismo se realizó para las secuencias reclamadas para la cadena pesada como se muestra en la Tabla 2 donde de igual manera, los porcentajes de identidad entre secuencias evidencian que no todas tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables. Los grupos de secuencias de cadena pesada que comparten una estructura común son las siguientes: SEQ ID NOs: 170, 151, 206 y 224 o las SEQ ID Nos: 65, 47 y 29 (los porcentajes de identidad de estas secuencias se resaltan en negrilla en la tabla 1).

Tabla 1 (Secuencias de la región variable de cadena ligera)

SEQ ID NO:	20	56	204	38	222	74	149	168	2	186
20	100.00									
56	84.30	100.00								
204	78.38	72.07	100.00							
38	79.49	75.21	71.17	100.00						
222	81.20	73.50	70.91	76.72	100.00					
74	72.73	65.29	63.96	68.38	68.38	100.00				
149	53.91	46.96	48.18	52.68	53.10	44.83	100.00			
168	55.65	49.57	50.00	54.46	54.87	46.55	75.21	100.00		
2	53.91	47.83	49.09	54.46	52.21	46.55	72.41	70.69	100.00	
186	54.62	47.90	49.09	49.14	53.85	45.00	68.10	66.38	67.24	100.00

Tabla 2 (Secuencias de la región variable de cadena pesada)

SEQ ID NO:	151	170	29	47	206	65	224	11	83	189
151	100.0									
170	81.65	100.0								
29	52.78	57.94	100.0							
47	52.34	57.94	92.79	100.0						
206	53.70	58.88	91.96	88.29	100.0					
65	51.85	57.01	92.86	85.59	85.71	100.0				
224	52.68	56.07	83.78	81.08	81.98	83.78	100.0			
11	60.19	64.49	62.50	63.06	60.71	61.61	59.46	100.0		
83	57.94	63.21	52.34	50.94	52.34	52.34	49.06	60.75	100.0	

189 | 32.00 32.00 16.00 20.00 16.00 20.00 28.00 24.00 20.00 100.0

Por lo que, estas invenciones no están vinculadas por un concepto único, ya que el concepto común inventivo: la actividad de los anticuerpos, ha sido anticipado previamente en los documentos D1 a D5. En consecuencia, cada uno de los grupos inventivos [1 a 6] representa una invención. Por lo tanto, se considera que hay (6) invenciones en las reivindicaciones.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 30 de septiembre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 20050233391	“Modulating expression of NKG2D in a lymphocyte capable of expressing NKG2D comprising binding a tumor cell produced MIC polypeptide with a monoclonal antibody; biomarker”	20/Octubre/2005
D2	Jinushi M., et al. 9190–9195, PNAS vol. 103 no. 24 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0603503103	“Therapy-induced antibodies to MHC class I chain-related protein A antagonize immune suppression and stimulate antitumor cytotoxicity”	13/Junio/2006
D3	US 20060246071	“Antibodies directed to angiopoietin-2 and uses thereof”	02/Noviembre/2006
D4	Schoenfeld J., et al. Cancer Res; 70(24) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1852	“Active Immunotherapy Induces Antibody Responses That Target Tumor Angiogenesis”	14/Diciembre/2010
D5	US 2009022644	“Antibodies directed to angiopoietin-1 and angiopoietin-2 and uses thereof”	10/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga métodos de diagnóstico y tratamiento para el cáncer tanto como métodos para monitorear el avance del cáncer, estos métodos involucran ensayos para el polipéptido MIC soluble ya sea MICA o MICB o ambos derivados de tumores en una muestra de un sujeto; esto ensayos pueden ser implementados con un agente de unión a un polipéptido MIC tal como un anticuerpo contra el polipéptido MIC o un receptor NKG2D. Adicionalmente se empleó un ensayo de ELISA sándwich para identificar el polipéptido MIC soluble, en tanto que en otras realizaciones, una muestra es evaluada para determinar la unión a la superficie celular del tumor (Pág. 1, Resumen [57]).

El documento D2² divulga resultados en supresión inmunológica regulada por la señalización cascada debajo de la expresión de NKG2D. Se demuestra cómo algunos pacientes responden al bloqueo del antígeno 4 asociado a linfocitos T-citotóxicos irradiados letalmente en células tumorales autologas modificadas para secretar factores estimuladores de colonia

1 En línea: <http://www.google.com/patents/US20050233391>
2 En línea: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0603503103>

de macrófagos del tipo granulocitos generando altos títulos de anticuerpos contra MICA. Las reacciones humorales resultantes están asociadas con una reducción de la MICA soluble circulante (sMICA) y el incremento de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T CD8+ citotóxicos. (Pág. 9190, Resumen)

El documento D3³ divulga anticuerpos dirigidos al antígeno Ang-2 y los usos de tales anticuerpos, en particular anticuerpos monoclonales totalmente humanos dirigidos contra el antígeno Ang-2. Adicionalmente se divulgan las secuencias de nucleótidos que los codifican y las secuencias de aminoácidos que comprenden cadenas livianas y pesadas de moléculas de inmunoglobulinas, particularmente secuencias correspondientes a regiones marco y regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) y los hibridomas o líneas celulares que expresan tales moléculas de inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales (Pág. 1, Resumen [57]).

El documento D4⁴ divulga la inhibición de la señalización VEGF con anticuerpos o pequeñas moléculas que alcanza beneficios clínicos en diversas malignidades sólidas, vacunar con células tumorales autólogas irradiadas letalmente modificadas para secretar factores estimuladores de colonias de macrófagos tipo granulocitos (GM-CSF) y anticuerpos de bloqueo de linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (CTLA-4) dispara una vasculopatía tumoral en sujetos que responden a largo termino. Los anticuerpos angiopoyetina-1 y angiopoyetina-2 bloquean la unión a Tie-2 y la señalización cascada abajo de la formación de las células del tubo endotelial y de la quimiotaxis de macrófagos. (Pág. 10150, Resumen)

El documento D5⁵ divulga agentes específicos de unión, tales como anticuerpos completamente humanizados que se unen angiopoyetina 1 y/o angiopoyetina 2. Adicionalmente se relaciona un método para producir anticuerpos de alta afinidad Ang-1 y Ang-2 a través de la inmunización de un humano con Ang-1 o 2 o con fragmentos de estas (Pág. 15, Parr. [0035]), para modular o inhibir la actividad de la angiopoyetina-2 al administrar uno o más agentes específicos de la invención (Pág. 15, Párr. [0025]). También se divulga una composición farmacéutica que comprende un agente específico de unión y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender un anticuerpo (Pág. 15, Párr. [0024]). Donde el agente específico de unión comprende una cadena pesada con un CDR1 con la SEQ ID NO: 18; un CDR2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 26, 27, 28 y 29 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 32, 34, 35, 37, 38 y 39 (Pág. 15, Párr. [0029 y 0030]) y donde el agente específico de unión que comprende una cadena liviana con un CDR1 de cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25, un CDR2 de cualquiera de las SEQ D NO: 27,30 y 31 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 36, y 40 (Pág. 15, Párr. [0031 a 0033]).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA), en el que el péptido contiene regiones determinantes de la complementariedad (CDR) 3 de V H del anticuerpo ID 1, 6, 7, 8 o 9 mostrado en la Tabla 1 teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados, y CDR3 de V L del anticuerpo ID 1, 6, 7, 8 o 9 mostrado en la Tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados.”* (Radicado 14-085781-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

3 En línea: <http://www.google.tl/patents/US20060246071>

4 En línea: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/24/10150.full.pdf+html>

5 En línea: <http://www.google.com/patents/US20090226447>

Características esenciales	D1	D5
Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA),	Composición proteica empleada para identificar polipéptidos solubles y enlazados a MIC (Pág. 8, Párr. [0073])	Anticuerpos inducidos por terapia Anti-MICA (Pág. 9191, Fig.2)
en el que el péptido contiene regiones determinantes de la complementariedad (CDR) 3 de V H del anticuerpo ID 1, 6, 7, 8 o 9 mostrado en la Tabla 1 teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados	En ciertas realizaciones la composición proteica puede incluir moléculas que comprendan entre 1 a 385 residuos de aminoácidos (Pág. 8, Párr. [0074])	Se adicionaron anticuerpos monoclonales anti-MICA (Pág. 9191, Fig.2)
, y CDR3 de V L del anticuerpo ID 1, 6, 7, 8 o 9 mostrado en la Tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, divulga métodos de diagnóstico y tratamiento para el cáncer tanto como métodos para monitorear el avance del cáncer, estos métodos involucran ensayos para el polipéptido MIC soluble ya sea MICA o MICB o ambos derivados de tumores en una muestra de un sujeto. Los ensayos pueden ser implementados con un agente de unión a un polipéptido MIC tal como un anticuerpo contra el polipéptido MIC o un receptor NKG2D (Pág. 1, Resumen [57]). Adicionalmente D1 divulga una composición proteica empleada para identificar polipéptidos solubles enlazados a MIC (Pág. 8, Párr. [0073]), la cual en ciertas realizaciones puede incluir moléculas que comprenden entre 1 a 385 residuos de aminoácidos (Pág. 8, Párr. [0074]).

En cuanto al documento D2 divulga, resultados en supresión inmunológica regulada cascada abajo por la expresión superficial de NKG2D. Se demuestra cómo algunos pacientes responden al bloqueo del antígeno 4 asociado a linfocitos T-citotóxicos irradiados letalmente en células tumorales autologas modificadas para secretar factores estimuladores de colonia de macrófagos del tipo granulocitos generando altos títulos de anticuerpos contra MICA. Las reacciones humorales resultantes están asociadas con una reducción de la MICA soluble circulante (sMICA) y el incremento de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T CD8+ citotóxicos (Pág. 9190, Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la solicitud hace referencia a una composición que comprende un péptido que se une inmuno-específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA).

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas a una composición que contenga un péptido que se una inmuno-específicamente a la proteína A relacionada con el MHC clase I (MICA) debido a que la reivindicación no define dicha molécula mediante características estructurales específicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener una composición alternativa a la del documento D1”.

Sin embargo, el uso anticuerpos inducidos terapéuticamente anti-MICA (Pág. 9191, Fig.2) ya había sido divulgado previamente en D2 que enseña anticuerpos Anti-MICA inducidos por la vacunación que disminuyen los niveles de la proteína soluble MICA (sMICA) promoviendo una presentación cruzada eficiente de las células de melanoma que expresan MICA (Pág. 9194, Resultados: Anticuerpos Anti-MICA inducidos por vacunación) y la inmunoterapia inducida con anticuerpos anti-MICA que resulta en la lisis celular dependiente del sistema complemento. (Pág. 9194, Fig. 6)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría anticuerpos Anti-MICA como los divulgados en el documento D2 en la composición

divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características técnicas que hagan inventiva la composición de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 7 consiste en “La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el péptido es un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene: una cadena de V H con identidad por la SEC ID NO:2, 149, 168, 186, o 204, donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 comprenden CDR1 , CDR2, y 10 CDR3 de V H del anticuerpo ID-1, 6 , 7, 8 o 9 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro de la SEC ID NO: 2, 149, 168, 186, o 204 correspondiente con FR1, FR2 , FR3, FR4, comprenden secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por FR1, FR2, FR3, FR4 de V H del anticuerpo 15 ID-1, 6, 7, 8 o 9 mostrado en la tabla 1; y una cadena V L con identidad por la SEC ID NO:11, 151, 170, 189, o 206 donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 comprenden CDR1 , CDR2, y CDR3 de V L del anticuerpo 1 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro 20 de la SEC ID NO: 11 151, 170, 189, o 206 correspondientes con FR1, FR2, FR3, FR4, comprenden secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por la FR1, FR2, FR3, FR4 de V L del anticuerpo 1 mostrado en la tabla 1.” (Radicado 14-085781-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el péptido es un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene: una cadena de V H con identidad por la SEC ID NO:2, 149, 168, 186, o 204, donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 comprenden CDR1 , CDR2, y 10 CDR3 de V H del anticuerpo ID-1, 6 , 7, 8 o 9 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro de la SEC ID NO: 2, 149, 168, 186, o 204 correspondiente con FR1, FR2 , FR3, FR4, comprenden secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por FR1, FR2, FR3, FR4 de V H del anticuerpo 15 ID-1, 6, 7, 8 o 9 mostrado en la tabla 1; y una cadena V L con identidad por la SEC ID NO:11, 151, 170, 189, o 206 donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 comprenden CDR1 , CDR2, y CDR3 de V L del anticuerpo 1 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro 20 de la SEC ID NO: 11 151, 170, 189, o 206 correspondientes con FR1, FR2, FR3, FR4, comprenden secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por la FR1, FR2, FR3, FR4 de V L del anticuerpo 1 mostrado en la tabla 1	Composición proteicas empleadas para identificar polipéptidos solubles y enlazados a MIC (Pág. 8, Párr. [0073]) Los ensayos pueden ser implementados con un agente de unión a un polipéptido MIC tal como un anticuerpo contra el polipéptido MIC o un receptor NKG2D (Pág. 1, Resumen [57]).	Anti-MICA inducidos por la vacunación que disminuyen los niveles de la proteína soluble MICA (sMICA) promoviendo una presentación cruzada eficiente de las células de melanoma que expresan MICA (Pág. 9194, Resultados: Anticuerpos Anti-MICA inducidos por vacunación) y la inmunoterapia inducida con anticuerpos anti-MICA que resulta en la lisis celular dependiente del sistema complemento. (Pág. 9194, Fig. 6)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque, divulga métodos de diagnóstico y tratamiento para el cáncer tanto como métodos para monitorear el avance del cáncer, estos métodos involucran ensayos para el polipéptido MIC soluble ya sea MICA o MICB o ambos derivados de tumores en una

muestra de un sujeto. Los ensayos pueden ser implementados con un agente de unión a un polipéptido MIC tal como un anticuerpo contra el polipéptido MIC o un receptor NKG2D (Pág. 1, Resumen [57]). Adicionalmente D1 divulga una composición proteica empleada para identificar polipéptidos solubles enlazados a MIC (Pág. 8, Párr. [0073]), la cual en ciertas realizaciones puede incluir moléculas que comprenden entre 1 a 385 residuos de aminoácidos (Pág. 8, Párr. [0074]).

En cuanto al documento D2 divulga, resultados en supresión inmunológica regulada cascada abajo por la expresión superficial de NKG2D. Se demuestra cómo algunos pacientes responden al bloqueo del antígeno 4 asociado a linfocitos T-citotóxicos irradiados letalmente en células tumorales autologas modificadas para secretar factores estimuladores de colonia de macrófagos del tipo granulocitos generando altos títulos de anticuerpos contra MICA. Las reacciones humorales resultantes están asociadas con una reducción de la MICA soluble circulante (sMICA) y el incremento de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T CD8+ citotóxicos. (Pág. 9190, Resumen)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y la composición de D1 consiste en que la solicitud hace referencia a un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene: una cadena de VH con la SEC ID NO: .2, 149, 168, 186, o 204 y una cadena VL con la SEC ID NO: 11, 151, 170, 189, o 206

El efecto técnico asociado a un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene: una cadena de VH con la SEC ID NO: .2, 149, 168, 186, o 204 y una cadena VL con la SEC ID NO: 11, 151, 170, 189, o 206 es la unión con alta afinidad a MICA y a células tumorales CD14+, el impedimento de la inhibición del receptor crítico NKG2D en células NK humanas y el restablecimiento de la función tumoral vía NKG2D.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener una composición como la divulgada en el documento D1, empleando secuencias de anticuerpos alternativas”.

Sin embargo, anticuerpos inducidos terapéuticamente anti-MICA (Pág. 9191, Fig.2) ya habían sido divulgados previamente en D2 que enseña anticuerpos Anti-MICA inducidos por la vacunación que disminuyen los niveles de la proteína soluble MICA (sMICA) promoviendo una presentación cruzada eficiente de las células de melanoma que expresan MICA (Pág. 9194, Resultados: Anticuerpos Anti-MICA inducidos por vacunación) y la inmunoterapia inducida con anticuerpos anti-MICA que resulta en la lisis celular dependiente del sistema complemento. (Pág. 9194, Fig. 6) estos resultados establecen un rol clave de la vía NKG2D en la actividad clínica de los linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (Pág. 9190, Resumen).

Ahora bien aunque las secuencias de los anticuerpos divulgadas en la solicitud son diferentes de las secuencias divulgadas en D2, el efecto técnico asociado a dichos anticuerpos es el mismo divulgado en este documento.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría anticuerpos Anti-MICA como los divulgados en el documento D2 en la composición divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan características técnicas que hagan inventiva la composición de la reivindicación 7. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito

de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 11 consiste en “Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la angiopoyetina, en el que el péptido contiene regiones determinantes de la complementariedad (CDR) 3 de V H del anticuerpo ID 2, 3, 4, 5 o 10 mostrado en la Tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados, y CDR3 de V L del anticuerpo ID 2, 3, 4 o 5 mostrado en la Tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados.” (Radicado 14-085781-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D4
Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la angiopoyetina, en el que el péptido contiene regiones determinantes de la complementariedad (CDR) 3 de V H del anticuerpo ID 2, 3, 4, 5 o 10 mostrado en la Tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados, y CDR3 de V L del anticuerpo ID 2, 3, 4 o 5 mostrado en la Tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados.	Una composición que contiene un anticuerpo Anti-Ang-2 (Pág., 19, Párr. [0039]) el anticuerpo puede comprender una secuencia de aminoácidos para la cadena pesada que tiene unas regiones determinantes de la complementariedad con unas secuencias mostradas en la Tabla 11 (Pág. 17, Párr. [0015]). En otra realización es un anticuerpo que se une Ang-2 y comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana que tienen unos CDR con una de las secuencias mostradas en la tabla 12 (Pág. 17, Párr. [0017]).	Los anticuerpos para angiopoyetina-1 y angiopoyetina-2 bloquean la señalización mediada por Tie-, la formación del tubo celular endotelial y la quimiotaxis de macrófagos (Pág. 10150, Resumen). Una inhibición de los circuitos inmunosupresivos con una terapia inducida por anticuerpos anti-citoquinas angiogénicas podría permitir el incremento de la infiltración intratumoral con unas células efectores CD4+ y CD8+ activas (Pág. 10158, Discusión)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 ya que divulga, agentes de unión que se unen específicamente a Angiopoyetina-2 inhibiendo la angiogénesis tumoral, reduciendo el crecimiento del tumor y los mecanismos por los cuales se puede lograr esto que pueden incluir la inhibición de la unión de Ang-2 a su receptor Tie2 y la consecuente inhibición de la señalización por Tie2. (Pág. 17, Párr. [0013]). Adicionalmente se divulga una composición que contiene un anticuerpo Anti-Ang-2 (Pág., 19, Párr. [0039]) donde el anticuerpo puede comprender una secuencia de aminoácidos para la cadena pesada que tiene unas regiones determinantes de la complementariedad con unas secuencias mostradas en la Tabla 11 (Pág. 17, Párr. [0015]) y unas secuencia de aminoácidos de la cadena liviana que tienen unos CDR con una de las secuencias mostradas en la tabla 12 (Pág. 17, Párr. [0017]).

En cuanto al documento D4 divulga, la inhibición de la señalización VEGF con anticuerpos o pequeñas moléculas que alcanza beneficios clínicos en diversas malignidades sólidas. La vacunación con células tumorales autólogas irradiadas letalmente modificadas para secretar factores estimuladores de colonias de macrófagos tipo granulocitos (GM-CSF) y anticuerpos de bloqueo de linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (CTLA-4) dispara una vasculopatía tumoral en sujetos que responden a largo termino. Los anticuerpos angiopoyetina-1 y angiopoyetina-2 bloquean la unión a Tie-2 y la señalización cascada abajo de la formación de las células del tubo endotelial y de la quimiotaxis de macrófagos. (Pág. 10150, Resumen)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y la composición divulgada en D3 consiste en que la solicitud hace referencia a un péptido que se une inmunoespecíficamente a la angiopoyetina.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas a una composición que contenga un péptido que se una inmuno-específicamente a la angiopoyetina debido a que la reivindicación

no define dicha molécula mediante características estructurales específicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener una composición alternativa a la del documento D1”.

Sin embargo, anticuerpos para angiopyetina-1 y angiopoyetina-2 que bloquean la señalización mediada por Tie-2, la formación del tubo celular endotelial y la quimiotaxis de macrófagos (Pág. 10150, Resumen) ya habían sido divulgados previamente en el documento D4 que enseña, una inhibición de los circuitos inmunosupresivos con una terapia inducida por anticuerpos anti-citoquinas angiogénicas que podría permitir el incremento de la infiltración intratumoral de las células efectoras activas CD4+ y CD8+ (Pág. 10158, Discusión).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, utilizaría unos anticuerpos como los divulgados en el documento D4, en la composición divulgada en el documento D3, para llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 12 a 16 no mencionan características técnicas que hagan inventiva la composición de la reivindicación 11. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 11 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 17 consiste en: *“La composición de cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en el que el péptido es un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene: un cadena V H con identidad por la SEC ID NO: 20, donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 contienen CDR1 , CDR2, y CDR3 de V H del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro de la SEC ID 15 NO: 20 correspondientes a FR1, FR2, FR3, FR4, contienen secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por FR1, FR2, FR3, FR4 de V H del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1; y un cadena V L con identidad por la SEC ID NO: 29, en donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 contienen CDR1 , CDR2, y CDR3 de V L del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro de la SEC ID NO: 29 correspondientes a FR1, FR2, FR3, FR4, contienen secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por FR1, FR2, FR3, FR4 de V L del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1”* (Radicado 14-085781-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D5
La composición de cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en el que el péptido es un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene: un cadena V H con identidad por la SEC ID NO: 20, donde las regiones correspondientes a CDR1, CDR2, y CDR3 contienen CDR1 , CDR2, y CDR3 de V H del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro de la SEC ID NO: 20 correspondientes a FR1, FR2, FR3, FR4, contienen secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por FR1, FR2, FR3, FR4 de V H del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1; y un cadena V L con identidad por la SEC ID NO: 29, en donde las regiones correspondientes a	La invención se relaciona un método para modular o inhibir la actividad de la angiopoyetina-2 al administrar uno o más agentes específicos de la invención (Pág. 15, Párr. [0025]). Una composición farmacéutica que comprende un agente específico de unión y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender un anticuerpo (Pág. 15, Párr. [0024]). El agente específico de unión comprende una cadena pesada con un CDR1 con la SEQ ID NO: 18; un CDR2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 26, 27, 28 y 29 y un CDR3 de

CDR1, CDR2, y CDR3 contienen CDR1 , CDR2, y CDR3 de V L del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1, teniendo 5 o menos sustituciones de aminoácidos conservados dentro de las regiones CDR1, CDR2, y CDR3, y regiones dentro de la SEC ID NO: 29 correspondientes a FR1, FR2, FR3, FR4, contienen secuencias de aminoácidos con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98, 99%, o 100% de identidad por FR1, FR2, FR3, FR4 de V L del anticuerpo ID 2 mostrado en la tabla 1	cualquiera de las SEQ ID NO: 32, 34, 35, 37, 38 y 39(Pág. 15, Párr. [0029 y 0030]). Un agente específico de unión que comprende una cadena liviana con un CDR1 de cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25, un CDR2 de cualquiera de las SEQ D NO: 27,30 y 31 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 36, y 40 (Pág. 15, Párr. [0031 a 0033])
--	---

El documento D5 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga agentes específicos de unión, tales como anticuerpos completamente humanizados que se unen angiopoyetina 1 y/o angiopoyetina 2. Adicionalmente se relaciona un método para producir anticuerpos de alta afinidad Ang-1 y Ang-2 a través de la inmunización de un humano con Ang-1 o 2 o con fragmentos de estas (Pág. 15, Parr. [0035]), para modular o inhibir la actividad de la angiopoyetina-2 al administrar uno o más agentes específicos de la invención (Pág. 15, Párr. [0025]). También se divulga una composición farmacéutica que comprende un agente específico de unión y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender un anticuerpo (Pág. 15, Párr. [0024]). Donde el agente específico de unión comprende una cadena pesada con un CDR1 con la SEQ ID NO: 18; un CDR2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 26, 27, 28 o 29 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 32, 34, 35, 37, 38 o 39 (Pág. 15, Párr. [0029 y 0030]) y donde el agente específico de unión que comprende una cadena liviana con un CDR1 de cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, un CDR2 de cualquiera de las SEQ D NO: 27,30 y 31 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 36, o 40 (Pág. 15, Párr. [0031 a 0033]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 17 y la composición del documento D1 consiste en que la solicitud hace referencia a una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de un anticuerpo con una cadena pesada SEQ ID NO: 20 y una cadena liviana con la SEQ ID NO: 29

El efecto que logra el incluir un anticuerpo o fragmento de un anticuerpo con la cadena pesada SEQ ID NO: 20 y la cadena liviana SEQ ID NO: 29 es la unión con alta especificidad a las angiopoyetinas 1, 2 y 4.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener una composición como la divulgada en el documento D1, empleando secuencias de anticuerpos alternativas”.

Sin embargo, un método para producir anticuerpos de alta afinidad Ang-1 y Ang-2 a través de la inmunización de un humano con Ang-1 o 2 o con fragmentos de estas (Pág. 15, Parr. [0035]), ya había sido divulgado previamente de D5 que enseña también una composición farmacéutica que comprende un agente específico de unión y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable donde dicha composición farmacéutica puede comprender un anticuerpo (Pág. 15, Párr. [0024]).

Ahora bien aunque las secuencias de los anticuerpos divulgadas en la solicitud son diferentes de las secuencias divulgadas en D5, el efecto técnico asociado a dichos anticuerpos es el mismo divulgado en este documento.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, utilizaría unos anticuerpos como los divulgados en la composición del documento D5, para llegar al objeto de la reivindicación 17. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 18 a 27 y 29 no mencionan características técnicas que hagan inventiva la composición de la reivindicación 17. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 17 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 20050233391	1 – 10	Nivel inventivo
D2	Jinushi M., et al. 9190–9195, PNAS vol. 103 no. 24 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pna s.0603503103	1 – 10	Nivel inventivo
D3	US 20060246071	11 – 16	Nivel inventivo
D4	Schoenfeld J., et al. Cancer Res; 70(24) doi: 10.1158/0008- 5472.CAN-10-1852	11 - 16	Nivel inventivo
D5	US 2009022644	17 – 27 y 29	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-05-19

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Sandra Carolina Crespo